

RECEIVED

29 JAN 2004

WIPO PCT

*Ministero delle Attività Produttive**Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività**Ufficio Italiano Brevetti e Marchi**Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

MI2002 A 002186

BEST AVAILABLE COPY*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali**depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati**risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Inoltre Prospetto A (pag. 1) e disegni definitivi depositati alla Camera di Commercio di Milano
n. MIR003091 il 18/11/2002 (pagg. 2).

Roma, il 19 NOV. 2003

LEIL DIRIGENTE

Dr.ssa Paola Giuliano

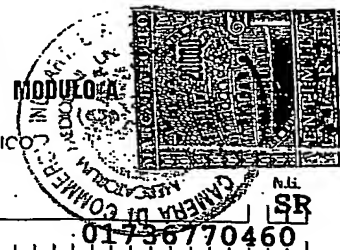
**PRIORITY
DOCUMENT**

 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **SILMARC PHARMA S.r.l.**Residenza **Lucca**

codice

01736770460

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri**

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.via **Rossini**

n.

8

città

Milanocap **20122**

(prov)

MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

"Dispositivo diagnostico per la determinazione rapida della buprenorfina"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Casolaro Silverio**

3)

2) **Zampieri Alessia**

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) ☐2) ☐

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. ps.
 Doc. 1) ☒ PROV n. pag. **12**
 Doc. 2) ☒ PROV n. tav. **02**
 Doc. 3) ☐ RIS
 Doc. 4) ☐ RIS
 Doc. 5) ☐ RIS
 Doc. 6) ☐ RIS
 Doc. 7) ☐

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

Centottantotto/51#

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL **15/10/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bracco Mauro

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
/ /	/ /
/ /	/ /
/ /	/ /
/ /	/ /
confronta singole priorità	
/ /	/ /

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO MILANO**codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A**002186**

Reg. A.

L'anno

DUEMILADUE

il giorno

QUINDICI

del mese di

OTTOBREIl(I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata da me presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi, Roma, il giorno **15/10/2002** a ore **09**.

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 002

REG. A

DATA DI DEPOSITO

10/19/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

D. TITOLO

Dispositivo diagnostico per la determinazione rapida della buprenorfina"

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda un metodo per rilevare la buprenorfina nei fluidi biologici (più specificamente urina), un dispositivo e un kit che utilizzano reagenti cromatograficamente mobili marcati con cluster di oro. Il metodo comprende mettere a contatto l'urina sequenzialmente con anticorpi anti-buprenorfina marcati con cluster di oro e con buprenorfina immobilizzata su di un supporto poroso per rilevare la presenza di buprenorfina nel campione, tramite una reazione di tipo competitivo.

Il dispositivo dell'invenzione consiste in un astuccio-contenitore che può essere caricato con più strisce e il kit è composto da una scatola con sezioni separate per le strisce ed un compartimento separato per contenere l'astuccio-contenitore.

M. DISEGNO



92 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

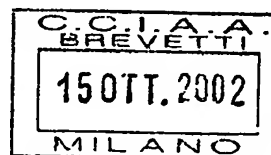
A/mc **“DISPOSITIVO DIAGNOSTICO PER LA DETERMINAZIONE
RAPIDA DELLA BUPRENORFINA”**

a nome : **SILMARC PHARMA S.r.l.**

MI 2002 A 0 0 2 1 8 6

con sede in: **Lucca**

* * *



Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda un dispositivo facilmente utilizzabile anche da personale non specializzato per determinare la presenza di buprenorfina in fluidi biologici (più specificamente urina) tramite l'applicazione di una tecnica immunochimica.

Più particolarmente la presente invenzione riguarda un dispositivo composto da un astuccio riutilizzabile e da strisce monouso, sulle quali viene effettuato il test per la rilevazione della buprenorfina.

L'astuccio, che è la parte fissa del dispositivo per il test, può contenere più strisce per poter effettuare anche un multitest per la determinazione simultanea della buprenorfina ed altre droghe di abuso.

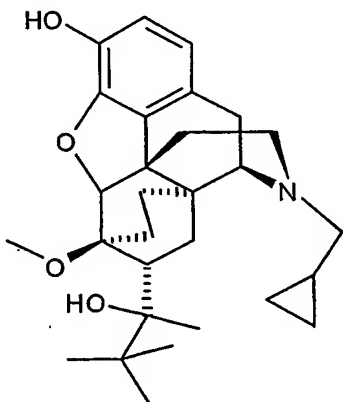
L'astuccio-contenitore delle strisce e le strisce per il test possono essere inserite in un kit composto da una scatola con sezioni separate (una per ogni tipo di striscia) ed un compartimento separato per contenere l'astuccio-contenitore multitest. Tale kit è utile non solo per il trasporto dei dispositivi necessari per i test rapidi, ma anche per la loro conservazione.

La presente invenzione riguarda inoltre un metodo per la determinazione rapida della buprenorfina in fluidi biologici come sangue, saliva ecc., (più specificamente urina), caratterizzato dal fatto che vengono

utilizzati complessi formati da cluster di oro (la cui preparazione è descritta nel brevetto US5360895), come mezzo di visualizzazione della reazione immunochimica. Tale tecnica risulta molto utile nel caso specifico, in quanto aumenta la sensibilità del rilevamento rispetto ai metodi diagnostici rapidi attualmente in uso, che sono a base di oro colloidale. Tale maggiore sensibilità risulta particolarmente importante nel caso della buprenorfina, notoriamente più potente della morfina e assunta pertanto a dosi nettamente inferiori, tali da comportare concentrazioni molto basse nei fluidi biologici, ai limiti della rilevabilità.

Stato dell'arte

La buprenorfina è un oppioide (molecola con proprietà morfino-simili, ma di natura sintetica) che svolge azione analgesica deprimendo il sistema nervoso centrale, di formula:



Viene utilizzata nel trattamento di varie forme di dolore (come per i trattamenti prolungati di pazienti affetti da cancro) ed ha un potente effetto analgesico, da 25 a 50 volte più potente della morfina, con un indice terapeutico più sicuro. Generalmente dosi di 0.3-0.4 mg di buprenorfina, endovenosa o intramuscolo, vengono considerate equianalgesiche a 10 mg di

morfina. Questi valori sono tuttora sotto studio, perciò un confronto sull'azione delle due droghe non è ancora definitivo. La buprenorfina è anche utilizzata nel trattamento delle tossicodipendenze da oppiacei, in quanto è agonista parziale del recettore $\mu 1$ e antagonista del recettore $\kappa 3$, con elevata affinità per i recettori oppiacei e lenta dissociazione da questi siti, ed un'emivita prolungata (48-72 ore). Questo provoca un'azione analgesica di più lunga durata rispetto alla morfina. Vi sono anche studi in corso per l'uso di buprenorfina nel trattamento di tossicodipendenze da più droghe (cocaina e oppiacei).

La farmacocinetica della buprenorfina dopo somministrazione orale, intramuscolare, endovenosa è stata ampiamente studiata. La somministrazione sottolinguale ha il vantaggio di ridurre i danni causati dall'abuso di droghe per via endovenosa (scambio di siringhe, trasmissione malattie). Inoltre, grazie all'azione di lunga durata, è possibile stabilire un protocollo terapeutico di dosaggio a giorni alterni, con evidenti vantaggi per il programma.

L'efficacia della buprenorfina è dose-dipendente, con una dose di 8 mg/die equivalente a 60 mg di metadone.

Sulla base di alcuni studi ("Consumption of buprenorphine and other drugs among heroin addicts under ambulatory treatment", *Addiction*, 1993, 88, 1341-9; "Intravenous buprenorphine self-administration by detoxified heroin abusers", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 301, 266-76), è stato tuttavia evidenziato che la buprenorfina viene anche utilizzata come droga di abuso.

Pertanto la buprenorfina può essere equiparata alle altre droghe di abuso (morfina, cocaina, eroina, ecc.).

Esiste pertanto l'esigenza di un test diagnostico rapido per identificare la presenza di buprenorfina nei liquidi biologici.

I metodi diagnostici attualmente in uso per la determinazione della buprenorfina sono applicabili solo in laboratori specializzati, richiedendo strumentazioni costose e personale specializzato, quali la HPLC ("Analysis of buprenorphine in urine specimens", *J. Forensic Sci.*, 1992, 37, 82-9); la tecnica immunoradiologica ("Development of a radioimmunoassay for the determination of buprenorphine in biological samples", *Analyst*, 1993, 118, 137-143); la cromatografia su strato sottile ("Determination of buprenorphine and its N-dealkylated metabolite in urine by TLC densitometry", *Ind. J. Pharmacol.*, 1994, 26, 288-91); la gas-cromatografia ("Subnanogram-concentration measurement of buprenorphine in human plasma by electron-capture capillary gas chromatography: application to pharmacokinetics of sublingual buprenorphine", *Clin. Chem.*, 1997, 2292-2302); la spettroscopia di massa ("Determination of buprenorphine and norbuprenorphine in urine and hair by gas chromatography-mass spectroscopy", *J. Anal. Toxicol.*, 1999, 23, 270-9).

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un dispositivo diagnostico per l'identificazione qualitativa della buprenorfina in un fluido biologico, che permette un test rapido, da poter essere utilizzato "on the spot" (al pronto soccorso, da organizzazioni sportive, da pubblici ufficiali quali forze di polizia, sia stradale che penitenziaria, ecc.). Il dispositivo dell'invenzione comprende una striscia composta da materiale poroso, preferibilmente microporoso, particolarmente assorbente, come ad esempio materiale



cellulosico, sul quale viene fatto adsorbire il complesso cluster di oro/anticorpo. Tale supporto poroso è suddiviso in una prima zona sulla quale sono stati adsorbiti anticorpi anti-buprenorfina marcati con cluster di oro, una seconda zona sulla quale è stata immobilizzata buprenorfina coniugata con albumina e una terza zona, di controllo, sulla quale avviene una diversa reazione antigene-anticorpo, completamente indipendente dall'eventuale presenza della buprenorfina nel campione da analizzare.

Un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda un metodo per la determinazione qualitativa della buprenorfina in un fluido biologico, che comprende il mettere in contatto il fluido biologico sequenzialmente con anticorpi anti-buprenorfina marcati con cluster di oro adsorbiti reversibilmente su di un supporto poroso per la rilevazione dell'immunocomplesso per competizione con buprenorfina immobilizzata in una zona di lettura di detto supporto poroso.

L'uso di anticorpi marcati con cluster di oro è vantaggioso in termini di sensibilità rispetto agli anticorpi marcati con oro colloidale, convenzionalmente impiegati nei metodi diagnostici rapidi in uso fino ad oggi.

L'invenzione fornisce inoltre una confezione costituita da un astuccio-contenitore e da più dispositivi diagnostici in forma di strisce monouso porose, (preferibilmente microporose).

Infine un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda un kit di basso peso, capace di essere facilmente trasportabile e di conservare i reagenti in esso contenuti. Tale kit è composto da una scatola trasparente, all'interno della quale vengono inseriti, in locali separati, sia l'astuccio-contenitore, che le

strisce porose.

La qualificazione immunochimica della buprenorfina secondo l'invenzione utilizza la capillarità del materiale poroso, che fa da veicolo, sul quale vengono adsorbiti in una zona opportuna gli anticorpi anti-buprenorfina, preparati con metodi noti, ad esempio facendo prima reagire la buprenorfina con albumina bovina (secondo il metodo della carbodiimide), per indurre la produzione di anticorpi.

Gli anticorpi anti-buprenorfina così ottenuti sono marcati con cluster di oro. Un cluster è un complesso di coordinazione, contenente un nucleo di atomi di oro (in numero ben specifico) geometricamente ben delineati, con un rivestimento esterno di tipo organico. Tale rivestimento permette di legare tramite un legame covalente gli anticorpi necessari, in modo tale che il complesso risultante oro/anticorpo sia una molecola molto stabile, a differenza dei complessi ottenuti utilizzando le particelle di oro colloidale. Queste ultime presentano infatti alcuni problemi: non essendo legate chimicamente agli anticorpi (che vengono semplicemente adsorbiti sulla loro superficie), non si può controllare la stechiometria di legame. Gli anticorpi quindi possono dissociarsi dal complesso, risultando in segnali meno intensi. Inoltre tali particelle sono cariche negativamente, perciò possono legare non specificamente altre molecole, dando falsi negativi. I cluster di oro presentano così numerosi vantaggi, in quanto non sono carichi, hanno dimensioni ridotte rispetto alle particelle di oro colloidale, il che permette una migliore sensibilità, avendo un aumentato rapporto oro/anticorpo.

Una volta accoppiati gli anticorpi al cluster di oro, tale complesso viene impregnato e seccato su un'estremità del supporto poroso del dispositivo. In

una zona di rilevazione del supporto viene immobilizzata buprenorfina, coniugata preferibilmente con una proteina, quale BSA (albumina bovina serica).

La reazione del test è preferibilmente di tipo competitivo. Quando il liquido biologico viene a contatto con la zona contenente il complesso anticorpo/cluster di oro, se detto liquido contiene la droga in esame, questa reagirà con il complesso anticorpo/cluster di oro, impedendo la reazione con la stessa buprenorfina immobilizzata sul sito di rilevazione della striscia porosa. Un test positivo (presenza di buprenorfina nel fluido biologico) risulterà nell'assenza di una linea colorata. Se la droga non è presente nel fluido biologico, il complesso anticorpo/cluster di oro reagirà con la buprenorfina immobilizzata per dare una riga colorata (test negativo).

Sulla striscia viene preparata inoltre una linea di controllo con una diversa reazione antigene-anticorpo, tale da non essere influenzata dalla presenza, o meno, della buprenorfina nel fluido in analisi.

In conclusione, se sulla striscia una volta effettuato il test, appare una linea di controllo e nessuna linea nella zona di rilevazione, il risultato del test è positivo (presenza della buprenorfina al di sopra del valore soglia); se appaiono due linee, a livello della zona di controllo e a livello della zona di rilevazione, significa che il test è negativo; se invece nessuna linea è visibile, o solamente una linea a livello della zona di rilevazione, il test non è valido e va ripetuto.

Alla striscia per la determinazione del test diagnostico della buprenorfina possono essere associate altre strisce, per la contemporanea determinazione di più droghe di abuso tramite un astuccio-contenitore

multiplo capace di contenere più strisce al suo interno. Tale astuccio-contenitore può essere realizzato in forma rettangolare con pareti trasparenti, con due aperture, sopra e sotto, al cui interno vengono realizzati canali di scorrimento per l'inserimento delle strisce per il test.

In tale maniera le strisce, invece di essere fissate e quindi confezionate precedentemente in maniera predeterminata, possono venire caricate al momento di eseguire il test, inserendo solo le strisce di rilevazione delle droghe di abuso ritenute di interesse.

In tal modo l'astuccio-contenitore può essere caricato con una sola striscia oppure due strisce oppure tre o quattro o cinque strisce e così via, in una sola volta.

Questo permette di rendere meno costoso l'esame qualora il test venga effettuato in maniera mirata, su di un numero limitato di droghe di abuso.

Inoltre l'astuccio-contenitore delle strisce può essere riutilizzato, sostituendo le strisce usate con nuove strisce per un successivo test.

Descrizione dei disegni

FIG. 1 E' una visione piana dell'astuccio-contenitore in configurazione chiusa.

FIG. 2 E' una visione piana dell'astuccio-contenitore in configurazione aperta dai due lati, superiore e inferiore.

FIG. 3 E' una visione sezionata della parte fissa 2 della Fig. 1 e della Fig. 2.

Come si può vedere nella Fig. 1, l'astuccio-contenitore dei test per la rilevazione delle droghe di abuso consiste in una parte fissa 2 e due parti amovibili 1 e 3.



Nella Fig. 2 si notano la parte fissa 2 e le strisce 4 inserite nell'astuccio-contenitore. Tali strisce sporgono sia nella parte superiore che inferiore.

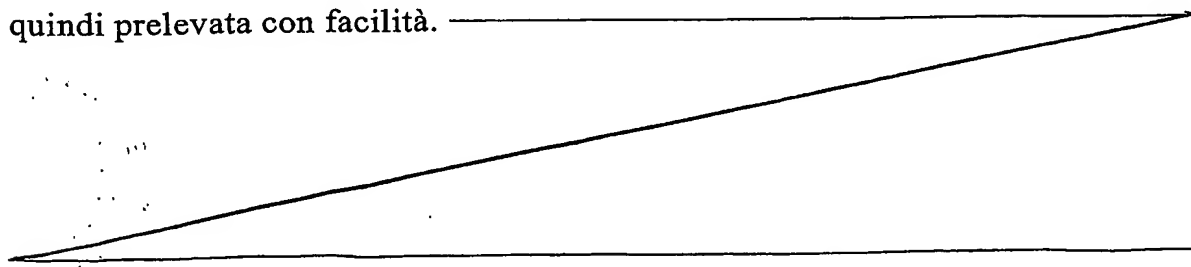
Le strisce, che vengono inserite nei canali di scorrimento, sono incollate su supporti di plastica o di altro materiale, in modo tale da rimanere isolate dalla parte fissa dell'astuccio-contenitore.

Tali strisce vengono inserite dall'alto e bloccate con ispessimenti laterali o verticali all'altezza poco prima dell'uscita dalla parte fissa. In tale maniera le strisce, una volta effettuato il test, vengono spinte dall'alto verso il basso per essere sbloccate dalla parte fissa, separandosi così dall'astuccio.

In tale maniera la parte fissa del dispositivo può essere riutilizzata, realizzando così il risparmio non solo dell'astuccio-contenitore, che viene riutilizzato, ma anche delle strisce, qualora i test siano mirati e quindi in numero limitato.

Come si può vedere nella Fig. 4, le strisce per il test rapido delle droghe di abuso e l'astuccio-contenitore, che viene utilizzato per sostenere le strisce ed effettuare un simultaneo "multitest", vengono inserite in un kit costituito da una scatola di plastica trasparente, al fine della conservazione e del trasporto.

La trasparenza della scatola fa sì che si possa leggere anche dall'esterno per quale test di droga d'abuso ogni striscia è stata predisposta e poter essere quindi prelevata con facilità.



RIVENDICAZIONI

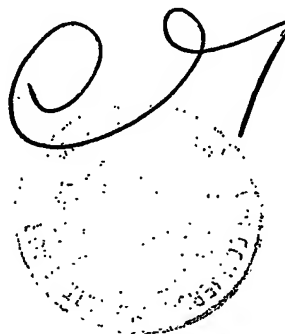
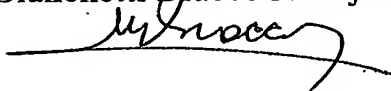
1. Dispositivo diagnostico per la determinazione di buprenorfina in un fluido biologico comprendente un supporto poroso suddiviso in una prima zona sulla quale sono stati adsorbiti anticorpi anti-buprenorfina marcati con cluster di oro, una seconda zona sulla quale è stata immobilizzata buprenorfina e una terza zona sulla quale sono adsorbite sostanze immunoreattive che danno una diversa reazione antigene-anticorpo, indipendente dall'eventuale presenza della droga nel campione da analizzare.
2. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, in cui la buprenorfina immobilizzata è coniugata ad una proteina immunogenica.
3. Dispositivo secondo la rivendicazione 2, in cui la buprenorfina immobilizzata è coniugata ad albumina.
4. Dispositivo secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il supporto poroso è costituito da cellulosa.
5. Dispositivo secondo la rivendicazione 4 in forma di striscia di carta microporosa.
6. Un astuccio-contenitore comprendente una pluralità di dispositivi delle rivendicazioni 1-5 ed eventualmente altri dispositivi per la determinazione di altre droghe di abuso.
7. Un astuccio-contenitore secondo la rivendicazione 6 in cui le strisce sono separate le une dalle altre in compartimenti aperti alle due estremità, dalle quali possono essere estratte, detti compartimenti essendo ricavati in un astuccio-contenitore riutilizzabile, chiuso da due coperchi amovibili.
8. Una scatola (di materiale) trasparente costituente la confezione comprendente una pluralità di dispositivi delle rivendicazioni 1-5 (ed

eventualmente altri dispositivi per la determinazione di altre droghe di abuso) e l'astuccio-contenitore delle rivendicazioni 6 e 7.

9. Un metodo per la determinazione della buprenorfina in fluidi biologici che comprende il mettere in contatto il fluido biologico sequenzialmente con anticorpi anti-buprenorfina marcati con cluster di oro adsorbiti reversibilmente su di un supporto poroso e la rilevazione dell'immunocomplesso per competizione con buprenorfina immobilizzata in una zona di lettura di detto supporto poroso.

Milano, 15 ottobre 2002

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



MI 2002A 002186

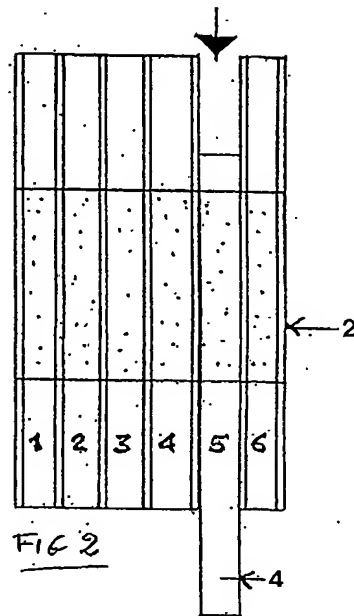
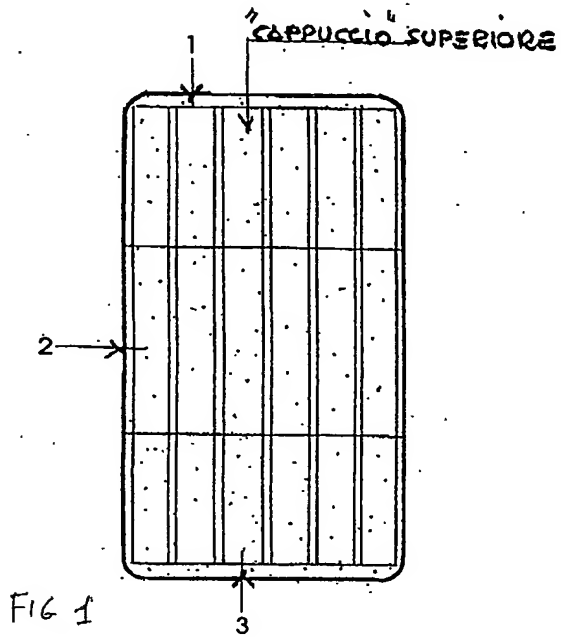
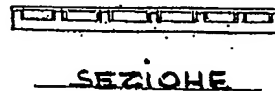
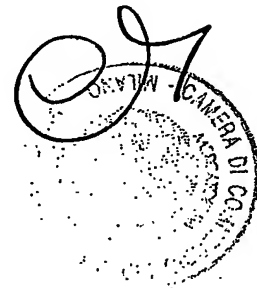


FIG. 3

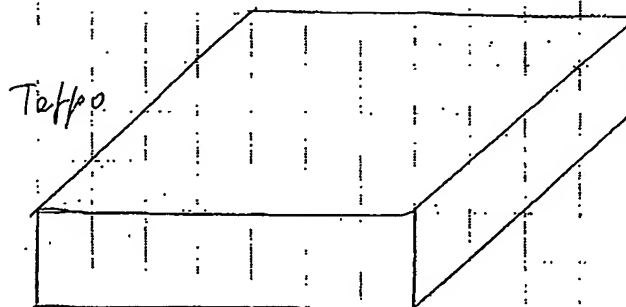


Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

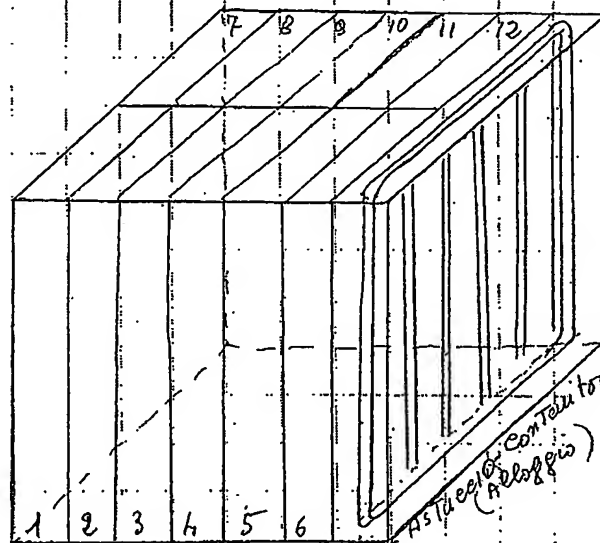
[Signature]



MI 2002 A 0 0 2 1 8 6



Scatola



1-6 e 7-12
ALLOGGIO STRIPCE

FIG. 4

Scatole trasparenti che contengono
le strisce e l'astuccio-contenitore

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

[Signature]

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 186 REG. A

DATA DI DEPOS. 15/10/2002

DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

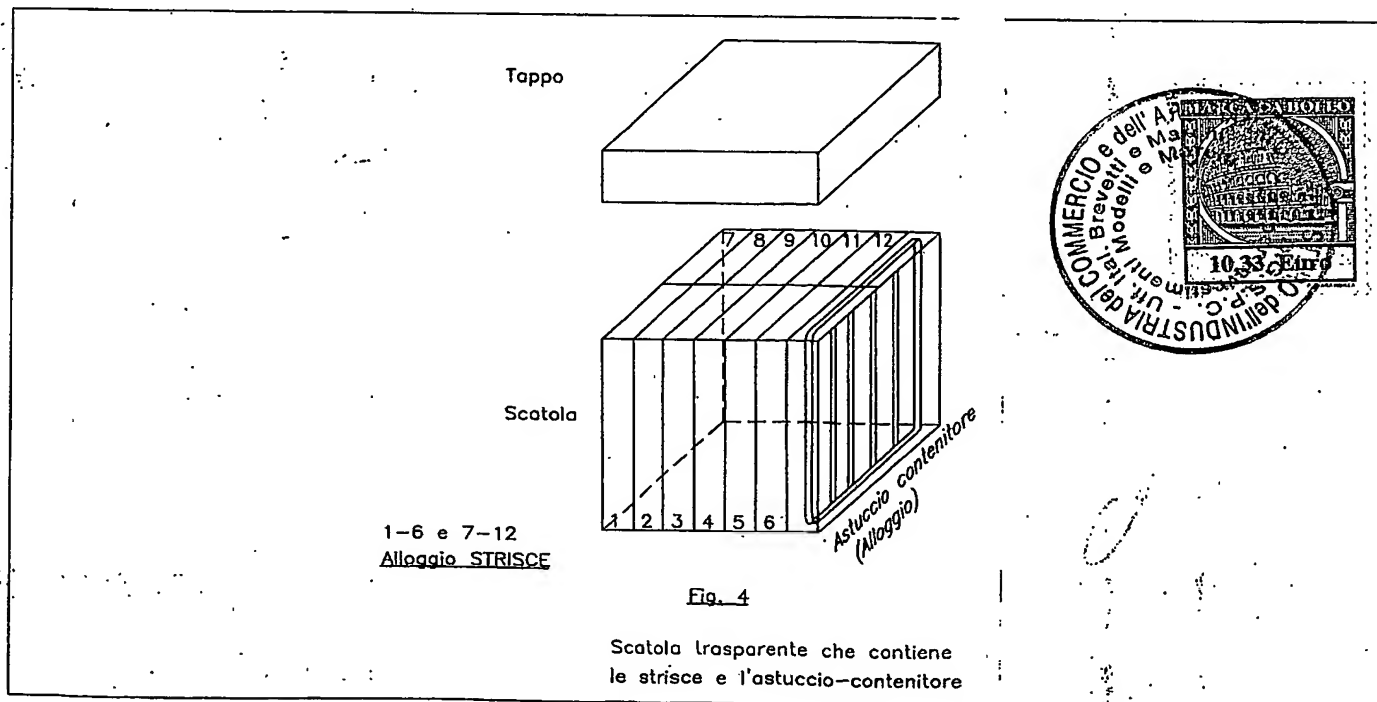
"Dispositivo diagnostico per la determinazione rapida della buprenorfina"

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda un metodo per rilevare la buprenorfina nei fluidi biologici (più specificamente urina), un dispositivo e un kit che utilizzano reagenti cromatograficamente mobili marcati con cluster di oro. Il metodo comprende mettere a contatto l'urina sequenzialmente con anticorpi anti-buprenorfina marcati con cluster di oro e con buprenorfina immobilizzata su di un supporto poroso per rilevare la presenza di buprenorfina nel campione, tramite una reazione di tipo competitivo.

Il dispositivo dell'invenzione consiste in un astuccio-contenitore che può essere caricato con più strisce e il kit è composto da una scatola con sezioni separate per le strisce ed un compartimento separato per contenere l'astuccio-contenitore.

M. DISEGNO



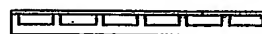
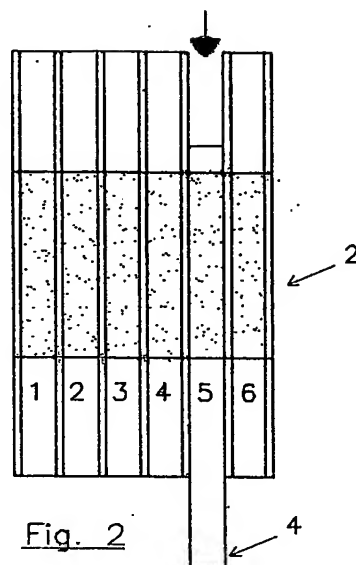
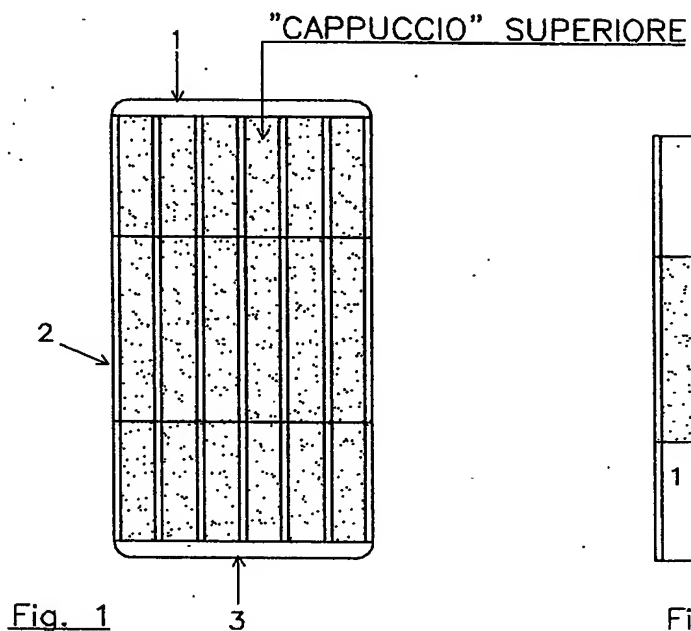
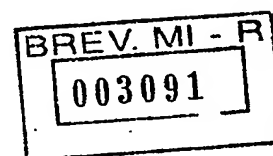


Fig. 3

SEZIONE

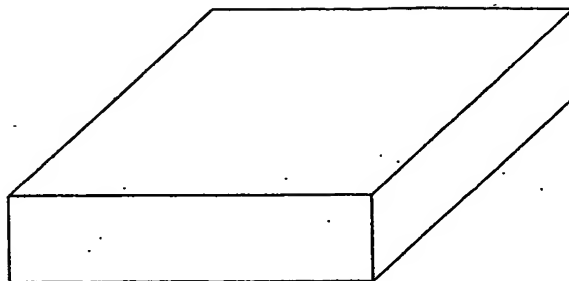


Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

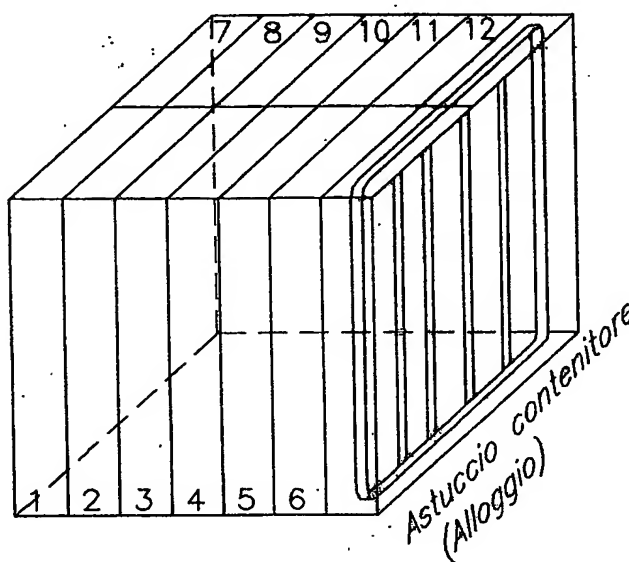
Banfi Paolo



Tappo



Scatola

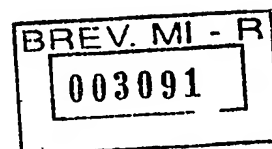


1-6 e 7-12
Alloggio STRISCE

Fig. 4

Scatola trasparente che contiene
le strisce e l'astuccio-contenitore

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.